

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

DAS BETA-2-MICROGLOBULIN UND SEINE BEDEUTUNG BEI DER ERKENNUNG EINER CADMIUM-NEPHROPATHIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Erich Fellmann
aus Bayrischzell

1984



Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

DAS BETA-2-MICROGLOBULIN UND SEINE BEDEUTUNG BEI DER ERKENNUNG EINER CADMIUM-NEPHROPATHIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Erich Fellmann
aus Bayrischzell

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 06.02.1984

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. CADMIUM. VORKOMMEN, CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN, VERWENDUNG	4
II. BETA-2-MICROGLOBULIN. STRUKTUR, BIOLOGISCHE BEDEUTUNG, NACHWEISMETHODIK, HÖHE DES SERUM-SPIEGELS	7
III. DIE BESTIMMUNG VON BETA-2-MICROGLOBULIN IM URIN MITTELS IMMUNOASSAY	12
IV. BETA-2-MICROGLOBULINAUSSCHIEDUNG IM URIN	24
a) <u>Gesunde Personen ohne Belastung</u>	24
b) <u>Sport</u>	25
c) <u>Stress</u>	26
d) <u>Medikamentöse Therapie</u>	27
e) <u>Unter verschiedenen experimentellen Bedingungen</u>	29
V. BETA-2-MICROGLOBULINAUSSCHIEDUNG IM URIN BEI NIERENKRANKHEITEN (mit Ausnahme der Cadmium-Nephropathien)	32
VI. BETA-2-MICROGLOBULINAUSSCHIEDUNG BEI GEWERBLICHER CADMIUM-EXPOSITION	36
VII. DISKUSSION	42
VIII. ZUSAMMENFASSUNG	45
IX. LITERATURVERZEICHNIS	46

I. CADMIUM. VORKOMMEN, SEINE CHEMISCHEN EIGENSCHAFTEN, SEINE VERWENDUNG

Cadmium ist dem Zink nahe verwandt und wird überall dort gefunden, wo Zink in der Natur vorkommt. Es fällt als Nebenprodukt bei der Zinkgewinnung an. In reiner Form ist es ein weißes oder auch stumpf-blaues formbares Metall, welches sich leicht hämmern, walzen und ziehen läßt. Im Periodensystem der Elemente hat es die Ordnungszahl 48, es ist zweiwertig, sein Atomgewicht beträgt 112,4.

Cadmium stellt kein essentielles Spurenelement dar, doch wird es wegen seines ubiquitären Vorkommens in fast allen in der Natur vorkommenden Materialien gefunden (FRIBERG, PISCATOR und NORDBERG, 1971).

Obwohl Cadmium erst seit einer relativ kurzen Zeit als Element bekannt ist, verseucht der Mensch - seit er Kupfer, Blei, Zink und einige andere Metalle gebraucht - die Umwelt mit Cadmium. Im letzten Jahrhundert wurden Cadmium und Cadmiumverbindungen in zunehmenden Maße von der Industrie gebraucht, was eine starke Zunahme der Umweltbelastung durch Cadmium bedeutete. Cadmium wird in Luft und Wasser abgegeben von Minen, Metallhütten - besonders von solchen, die Blei, Kupfer und Zink herstellen - und Industrien, die Cadmium brauchen wie z.B. Akkumulatorenfabriken. Es findet sich in Legierungen, Anstrichfarben und in Kunststoffen. Ebenso wird Cadmium in die Umwelt gebracht durch Verbrennung von Öl.

Die Anwendung von Cadmium in der Medizin, z.B. als Cadmiumamalgam für Zahnplomben, als Antiseptikum in Form von Cadmiumsulfat oder als medizinische Haarwaschmittel bei Seborrhoe, Psoriasis oder Föllikulitis gehört wohl der Vergangenheit an.

Während in früheren Zeiten das Cadmium für relativ unschädlich gehalten wurde, mehren sich seit den Dreißiger Jahren dieses Jahrhunderts Berichte über toxische Effekte. Akute Vergiftungen kommen dabei selten vor und spielen im Gesamtproblem eine untergeordnete Rolle. Die Auswirkung einer chronischen Exposition sowohl bei Industriearbeitern, die mit der Verarbeitung von Cadmium oder cadmiumhaltigen Produkten beschäftigt sind, als auch bei der Bevölkerung in der Umgebung solcher Fabriken, nimmt in der Literatur einen immer größeren Raum ein (FRIBERG, PISCATOR und NORDBERG, 1971). Als Folge der chronischen Cadmium-Exposition findet sich in Abhängigkeit vom Lebensalter bei der normalen Bevölkerung als auch bei Arbeitern in der Cadmiumindustrie in Abhängigkeit von der Berufstätigkeit und der Exposition eine Zunahme der Cadmiummengen in den einzelnen Organen (SCHROEDER und BALASSA, 1961).

Als Folge der chronischen Cadmiumvergiftung kommt es zu Veränderungen in zahlreichen Organsystemen.

1950 entdeckte FRIBERG, daß exponierte Personen eine ausgeprägte Proteinurie und eine Störung der maximalen Konzentrationsfähigkeit in den Nieren besitzen. Diese Beobachtungen wurden durch zahlreiche Untersuchungen anderer Autoren bestätigt. Daneben wurden beobachtet eine Aminoazidurie, sowie eine Veränderung in der Ausscheidung von Harnsäure, Calcium und Phosphor, doch stellt die Proteinurie meist das erste Zeichen der Cadmiumvergiftung dar. Es handelt sich hierbei um eine tubuläre Proteinurie, gekennzeichnet durch die Ausscheidung niedermolekularer Eiweißstoffe, insbesondere des Beta-2-Microglobulins.

Daneben soll eine chronische Cadmium-Exposition eine geringe Anämie verursachen. Es wurde vermutet, daß es eine wesentliche Rolle in der Genese der arteriellen Hypertonie darstellt, wenn diese Vermutung bisher auch nicht gesichert



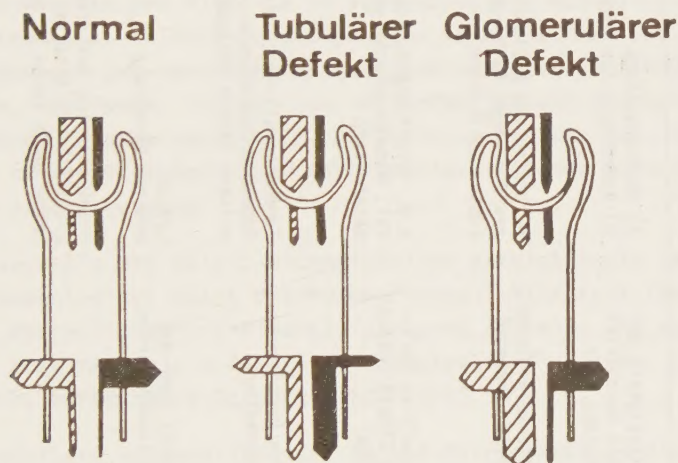
werden konnte. Selten verursacht Cadmium eine Osteomalazie (bekanntgeworden unter dem Namen Itai-Itai-Krankheit).

Obwohl Cadmium also eine Reihe von Organschädigungen verursacht oder verursachen soll, ist offenbar eine tubuläre Nierenschädigung mit Ausscheidung vorwiegend nieder-molekularer Eiweiße ein typisches und frühes, wenn auch irreversibles Kriterium einer chronischen Cadmiumvergiftung. Es hat sich hierbei gezeigt, daß eine erhöhte Ausscheidung von Beta-2-Microglobulin oft einer klinisch erfaßbaren Proteinurie vorhergeht, so daß in der arbeitsmedizinischen Kontrolle Cadmiumexponierter Personen zunehmend die Beta-2-Microglobulinbestimmung zur Überwachung eingesetzt wird. Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, wie spezifisch der Nachweis des Beta-2-Microglobulins für eine Cadmiumexposition ist und ggfs. mit welchen Störfaktoren gerechnet werden muß.

II. BETA-2-MICROGLOBULIN. STRUKTUR, BIOLOGISCHE BEDEUTUNG, NACHWEISMETHODIK, HÖHE DES SERUMSPIEGELS

Seit langem ist bekannt, daß es bei vielen Nierenerkrankungen zu einer pathologischen Proteinausscheidung kommt (siehe Tab. 1, Seite 8).

Die Mechanismen für eine Proteinurie sind in der folgenden Abb.1 wiedergegeben.



 Protein > 40,000 Daltons

 Protein < 40,000 Daltons

Abb. 1 Mechanismen der Proteinurie. Während der Passage durch die Glomerula werden die Serumproteine, abhängig von ihrer relativen Größe, in den Primärharn gefiltert.

Die Reabsorption der Proteine im proximalen Tubulus wird dargestellt und das Verhältnis der Proteine bei normaler, tubulärer und glomerulärer Proteinurie.

Tabelle 1: Einteilung der Proteinurien (nach MÖLLER, 1976)

Typ	pathogenetischer Mechanismus	Ursache	klinische Beispiele
I Glomeruläre Proteinurie	erhöhte Durchlässigkeit der Basalmembran mit Durchtritt von Plasmaproteinen über 35 Å Größe	a) Membranschäden b) Änderungen der Hämodynamik	Glomerulonephritis Nierenvenenthrombose? orthostatische Proteinurie?
II Oberlauf-proteinurie	Filtration niedermolekularer, gut nierengängiger Proteine	Auftreten von kleinmolekularen Proteinen im Serum (unter 35 Å Größe)	Bence-Jones-Proteinurie Myoglobin, Hämoglobin Lysozyme (Leukämie) Amylase (Pankreatitis)
III Tubuläre Proteinurie	Störung der tubulären Rückresorption von Eiweiß (meist unter 35 Å Größe)	z.B. Vergiftungen, kongenital, hämodynamisch-ischämisch metabolisch	Kadmium-Vergiftung de Toni-Debré-Fanconi-Syndrom akute tubuläre Nekrose Arbeitsproteinurie Kaliummangel
IV Parenchymatöse Proteinurie	Ausscheidung von Proteinen aus dem Nierenparenchym	Tamm-Horsfall-Protein, Basalmembranantigene, weitere renale Antigene	Nubekula, Zylinder Glomerulonephritis und Transplantatabstoßung
V Nicht nephrogene Proteinurie	Proteine die nicht über das Nephron ausgeschieden werden	Lymphne unterer Harntrakt	Zystitis
VI Normale Proteinurie	-----	unvollständige Reabsorption glomerulär filtrierter Proteine sowie Typen IV und V	-----

Das Beta-2-Microglobulin wurde 1968 erstmals von BERGGARD und BEARN als niedermolekulares Protein beschrieben, das sich bei verschiedenen, vor allem tubulären Nierenerkrankungen vermehrt im Urin nachweisen läßt. Es besitzt ein Molekulargewicht von 11.800 und besteht aus 100 Aminosäuren in bekannter Folge mit einer Disulfid-Brücke zwischen 25. und 81. Aminosäure. In der Sequenz der Aminosäuren und in der Lage der Disulfidbrücke ist das Beta-2-Microglobulin mit der leichten Kette der HLA-Antigene identisch und weist eine große Übereinstimmung mit der CH-3-Region des IGG-Moleküls auf. Dadurch ist es auf den Membranen aller Körperzellen mit Ausnahme ausgereifter Erythrozyten und Trophoblasten der Plazenta in Verbindung mit HLA-Antigenen nachzuweisen. In Körperflüssigkeiten kommt es frei und an HLA-Antigen gebunden vor. So wurde es nachgewiesen im Blutserum, im Liquor, im Urin und im Sperma. Obwohl das Beta-2-Microglobulin somit im Körper weit verbreitet ist, ist eine klare Erkenntnis über die Funktionen dieses Proteins noch nicht gewonnen.

Der Nachweis des Beta-2-Microglobulins erfolgt heute radioimmunologisch durch den "Phadebas"-Beta-2-Mikrotest (Deutsche Pharmacia GmbH Freiburg), der eine schnelle und exakte Bestimmung in allen Körperflüssigkeiten erlaubt (EVRIN, PETERSON, WIDE, BERGGARD, 1971).

Der mittlere Serumspiegel des Beta-2-Microglobulins liegt bei 1,29 mg/l mit einer Schwankungsbreite von 0,67 bis 1,9 mg/l (DEPIERRE und Mitarbeiter 1978).

Die Elimination des Beta-2-Microglobulins erfolgt ausschließlich über die Niere, aufgrund seines Molekulargewichtes und des Molekulardurchmessers von 1,6 nm wird es glomerulär vollständig filtriert und im proximalen Tubulusbereich durch Pinocytose aus dem Primärharn zu 99,8 % reabsorbiert. Die physiologische Halbwertszeit beträgt 40 Minuten. Daneben muß jedoch ein weiterer Abbauweg existie-

ren, denn nach Nierentransplantation kommt es trotz verzögerten Einsetzens der Diurese häufig schon sofort zu einem signifikanten Abfall des Beta-2-Microglobulin-Serumspiegels, sodaß von einigen Autoren eine Resorption des Moleküls aus peritubulären Kapillaren ohne vorherige glomeruläre Passage vermutet wird. Eine obere Schwelle der tubulären Reabsorptionskapazität liegt bei 7 bis 8 mg/l, somit bei dem etwa 3- bis 6-fachen der normalen Serumkonzentration von um 1,29 mg/l mit einer Schwankungsbreite von 0,67 bis 1,9 mg/l (DEPIERRE, 1978). Die Normalwerte des im Urin ausgeschiedenen Beta-2-Microglobulins liegen unter 0,2 mg/l oder 0,3 mg/24 Stunden.

Bei einer Reihe von Erkrankungen wurde eine Erhöhung der normalen Serumspiegel gefunden. So kommt es naturgemäß durch fehlende Diurese bei Dialyse-Patienten zu einer Erhöhung der Werte auf das 10- bis 50-fache der Norm. Parallel zur Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Beta-2-Microglobulin-Serumspiegel. Nach Nierentransplantation und funktionierendem Transplantat sinken die Serumspiegel auf normale Werte ab. Auch steigt das Beta-2-Microglobulin bereits einige Tage vor klinisch diagnostizierten Abstoßungskrisen wieder an. Es stellt einen empfindlicheren Indikator der Transplantatabstoßung dar als die üblichen klinischen und labordiagnostischen Parameter.

Eine Erhöhung des Beta-2-Microglobulin-Serumspiegels auf das Doppelte der Norm findet sich bei einer Reihe von Autoimmunerkrankungen, so bei der rheumatoiden Arthritis und dem Morbus Sjögren.

Eine deutliche Vermehrung des Beta-2-Microglobulins findet sich bei einer Reihe von Tumorerkrankungen, so bei Pankreaskarzinom, dem Morbus Hodgkin und Non-Hodgkinlymphomen. Eine gesicherte Bedeutung als Tumormarker hat das

Protein allerdings bisher nicht gefunden (BERGGARD und Mitarbeiter 1980, KARLSON und Mitarbeiter 1980).

Die Aminosäuresequenz von Beta-2-Microglobulin ist 1978 von CUNNINGHAM und Mitarbeiter aufgeklärt worden. Danach liegt die in Abb. 2 dargestellte Sequenz vor.

1	10	20
Ile-Gin-Arg-Thr-Pro-Lys-Ile-Gin-Vol-Tyr-Ser-Arg-His-Pro-Ala-Glu-Asn-Gly-Lys-Ser-		
21	30	40
Asn-Phe-Leu-Asn-Cys-Tyr-Val-Ser-Gly-Phe-His-Pro-Ser-Asp-Ile-Glu-Val-Asp-Leu-Leu		
41	50	60
Lys-Asp-Gly-Glu-Arg-Ile-Glu-Lys-Val-Glu-His-Ser-Asp-Leu-Ser-Phe-Ser-Lys-Asp-Trp-		
61	70	80
Ser-Phe-Tyr-Leu-Leu-Tyr-Ser-Tyr-Thr-Glu-Phe-Thr-Pro-Thr-Glu-Lys-Asp-Glu-Tyr-Ala-		
81	90	100
Cys-Arg-Vol-Asn-His-Vol-Thr-Leu-Ser-Gin-Pro-Lys-Ile-Vol-Lys-Trp-Asp-Arg-Asp-Met-		

Abb. 2 Komplette Aminosäurefrequenz von Beta-2-Microglobulin. Die Cystinylreste (im Kästchen) bilden eine Disulfid-Brücke.

III. DIE BESTIMMUNG VON BETA-2-MICROGLOBULIN IM URIN MITTELS RADIOIMMUNOASSAY

Das Testprinzip ist in Abb. 2 (nach SCHALLER) schematisch dargestellt:

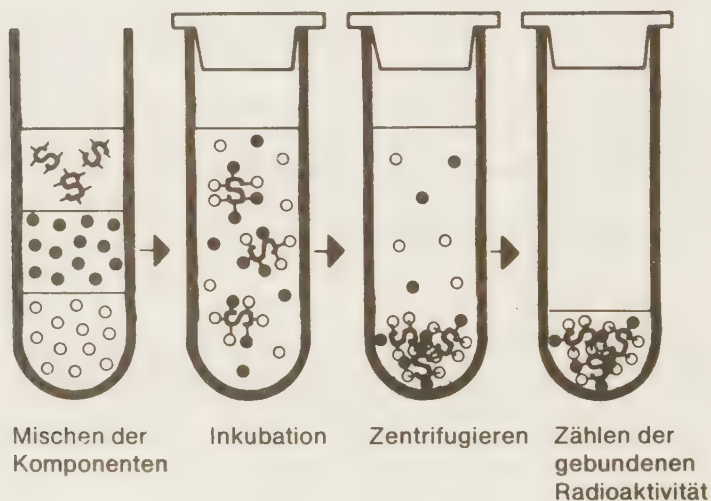


Abb. 2 Schematische Darstellung des Testprinzips für
die Bestimmung von Beta-2-Microglobulin im
Urin mittels Radioimmunoassay

Die spezifischen Antikörper gegen Beta-2-Microglobulin sind kovalent an Sephadex^R Partikel als "solid phase" gekoppelt. Die Konzentration des Beta-2-Microglobulin in einer unbekannten Probe wird durch seine Fähigkeit ermittelt, mit einer bestimmten Menge markierten Beta-2-Microglobulin um die Bindungsstellen an den Antikörper zu konkurrieren. Die gebundene Aktivität wird dann mit der einer Eichserie mit bekannten Beta-2-Microglobulinkonzentrationen verglichen.

- ☆ = Sephadex Partikel (Sephadex-Anti-Beta-
- = Beta-2-Microglobulin Antikörper (-2-Microglobulin-Kompl.
- = markiertes Beta-2-Microglobulin (Beta-2-Microglobulin^{125J})
- o = unmarkiertes Beta-2-Microglobulin (Beta-2-Microglobulin-standard oder unbekannte Probe)

Laborgeräte und Hilfsmittel:

- 1 Becherglas, 500 ml
- 1 Meßzylinder, 500 ml
- 2 Vollpipetten, 2 ml und 10 ml
- 1 Meßpipette, 10 ml
- 3 Microliter-Pipetten mit Plastikspitzen, 50,100 und 1000 µl
- 1 Repetierspritze, 2 ml
- 75 Teströhrchen (Polyäthylen) mit Rundboden, Ø ca. 12x60 mm
- 52 Plastikstopfen für Teströhrchen
- 18 Teströhrchen für Vorverdünnung der Proben, etwa 3 ml und/oder 15 ml

Vibrationsmischer, Magnetrührer, Rührstäbchen, Horizontalschüttler, Zentrifuge, Absaugnadel mit verstellbarem Anschlag (Fa. Pharmacia Diagnostics AB) so eingestellt, daß etwa 5 mm Flüssigkeitsüberstand in den Teströhrchen bleibt. Wasserstrahl- oder Vakuumpumpe.

Für die quantitative Messung von Jod¹²⁵ kann sowohl ein Gammazähler als auch ein Flüssigkeits-Szintillationszähler

eingesetzt werden. Bei Verwendung des letzteren Meßgerätes müssen entsprechende Zählfläschchen vorhanden sein.

Reagenzien:

In jedem Phadebas-Beta-2-Micro-Test sind Reagenzien enthalten, die für 50 Ansätze in Teströhrchen ausreichen. Damit lassen sich 18 Patientenproben in Doppelbestimmungen untersuchen. Ein Testsatz enthält folgende Komponenten:

Sephadex-Anti-Beta-2-Microglobulin-Komplex mit Antikörpern aus Kaninchen, lyophilisiert

Beta-2-Microglobulin-Standard, 192 ng, Beta-2-Microglobulin, 96 µg/l nach Rekonstitution, kalibriert gegen Beta-2-Microglobulin (wie von BERGGARD und BEARN 1968 beschrieben), lyophilisiert

Beta-2-Microglobulin¹²⁵J, ~ 33 ng; ~ 3,1 µCi (am Herstellungstag), lyophilisiert

Tween-Lösung, 6 ml

Puffersubstanz, 6,3 g, trockenes Pulver

Reagenzien aus Phadebas-Beta-2-micro-Tests unterschiedlicher Chargen-Nummern sollen nicht miteinander ausgetauscht werden.

Zusätzlich erforderliche Reagenzien:

Destilliertes Wasser, isotonische Kochsalzlösung.

Szintillator minisolve-1 (Fa. W. ZINSSER, Frankfurt). Dieser Szintillator ist nur beim Einsatz eines Flüssigkeits-Szintillationszählers zur Jod¹²⁵-Messung notwendig.

Nutzungsdauer und Lagerung

Das Verfalldatum ist auf dem Außenetikett angegeben. Für den kompletten Testsatz wird eine Lagerungstemperatur zwischen 2 und 8°C empfohlen. Unter diesen Bedingungen beträgt die Nutzungsdauer 4 Monate ab Herstellungsdatum.

Ansetzen der Reagenzien:

Bei größeren Serien von Beta-2-Microglobulin-Bestimmungen wird empfohlen, die Reagenzien aus mehreren Packungen gleicher Lot-Nummern (Fläschchen gleicher Chargen-Nummer) zu vereinigen. Dann genügt es, für das vereinigte Material eine Eichkurve aufzustellen.

Suspension des Sephadex-Anti-Beta-2-Microglobulinkomplex

Der Sephadex-Anti-Beta-2-Microglobulin-Komplex wird mit 5,0 ml redestilliertem Wasser und 1,0 ml der Tween-Lösung versetzt und auf dem Magnetrührer suspensiert.

Beta-2-Microglobulin-Standardlösung

Der lyophilisierte Beta-2-Microglobulin-Standard wird durch Zugabe von 2,0 ml redestilliertem Wasser rekonstituiert. Nach dem Ansetzen soll die Lösung etwa 1 Minute stehenbleiben und erst dann gemischt werden. Die so gewonnene Stammlösung enthält 96 µg Beta-2-Microglobulin/l.

Beta-2-Microglobulin ^{125}J -Lösung

Das lyophilisierte Beta-2-Microglobulin ^{125}J wird durch Zugabe von 5,5 ml redestilliertem Wasser rekonstituiert.

Pufferlösung

Die Puffersubstanz wird in 300 ml redestilliertem Wasser gelöst und die restliche Tween-Lösung (5 ml) zugesetzt. Die erhaltene Pufferlösung hat einen pH-Wert von 7,4.

Reagenz	Rekonstituieren in	Gebrauchsfertiges Reagenz
Sephadex-Anti- β_2 -Microglobulin Komplex	5,0 ml redestilliertem Wasser und 1,0 ml Tween-Lösung	Sephadex-Anti- β_2 -Microglobulin-Komplex-Suspension
β_2 -Microglobulin Standard	2,0 ml redestilliertem Wasser	β_2 -Microglobulin-Standard-Stammlösung 96 $\mu\text{g/l}$
β_2 -Microglobulin ^{125}J	5,5 ml redestilliertem Wasser	β_2 -Microglobulin ^{125}J -Lösung
Puffer	300 ml redestilliertem Wasser und dem Rest der Tween-Lösung	Pufferlösung, pH 7,4

Gewinnung und Lagerung der Urinproben

Für die Untersuchung können Spontan-Urinproben verwendet werden. Um Diuresebedingte Schwankungen zu korrigieren, hat sich die parallele Bestimmung des spezifischen Gewichtes oder des Kreatiningehaltes bewährt. Die Interpretation der Meßergebnisse wird dadurch erleichtert.

Kann die Probe nicht sofort untersucht werden, so ist der pH-Wert des Urins zu prüfen. Falls der pH-Wert unter 5,5 liegt, muß er mit 2%iger Natronlauge neutralisiert werden, da andernfalls während der Lagerung ein signifikanter Abbau von Beta-2-Microglobulin auftritt.

Die Urinproben können bis zu einer Woche bei + 4°C oder bis zu 12 Monaten bei - 20°C gelagert werden.

Arbeitsvorschrift:

a) Vorbereitung der Proben:

Die Urinproben sollten vor dem Test etwa 10fach verdünnt werden, z.B. 100 µl Probe + 1,0 ml Puffer. Falls höhere Werte zu erwarten sind, ist entsprechend stärker zu verdünnen.

b) Ansetzen der Eichlösungen:

Aus der Beta-2-Microglobulin-Standard-Lösung mit 96 µg/l werden durch Verdünnen mit Puffer gemäß folgendem Schema Eichlösungen der Endkonzentrationen 96, 48, 24, 12, 6,0 und 3,0 µg Beta-2-Microglobulin/l hergestellt.

Falls der Testsatz für eine zweite Bestimmung verwendet werden soll, können diese Eichlösungen bei - 20°C bis zum Verfalldatum oder 2 Monate bei 2 - 8°C aufbewahrt werden.

Eichlösung	Konz. µg/l	Puffer ml	Zugabe von Standard- oder Eichlösungen ml	End- volumen ml
A (Stammlösg.)	96	--	--	1,0
B	48	1,0	1,0 von A	2,0
C	24	1,0	1,0 von B	2,0
D	12	1,0	1,0 von C	2,0
E	6	1,0	1,0 von D	2,0
F	3	1,0	1,0 von E	2,0
G "leer"	0	1,0	--	1,0

c) Arbeitsanleitung:



1. 100 μ l-Standard
oder unbekannte
Probe pipettieren.



2. 100 μ l markiertes
 β_2 -Mikroglobulin¹²⁵I
zusetzen



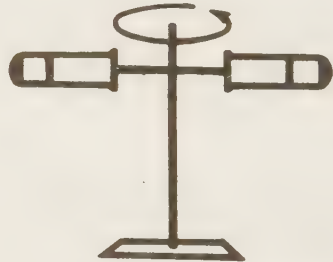
3. 100 μ l der Sephadex-
Anti- β_2 -Mikroglobulin-
suspension zusetzen



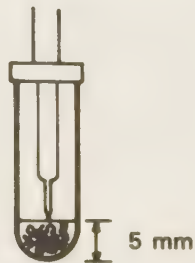
4. 3 h Inkubation auf
Schüttler bei
Raumtemperatur



5. Jedem Röhrchen
2 ml Saline
zusetzen

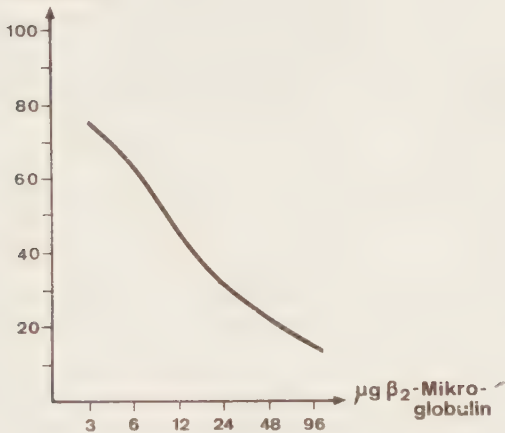


6. 2 Min bei 2000 xg
zentrifugieren



7. Überstand absaugen
Waschvorgang
zweimal wiederholen

%gebundene
Aktivität



8. Aktivität im
Gammacounter
messen, Stan-
dardkurve
konstruieren

9. Messung der Aktivität im Flüssigkeits-Szintillations-
zähler:

Man überführt das Teströhrchen in ein Szintillations-Zähl-
röhrchen und schneidet mit einer Schere das überstehende
Kunststoffröhrchen ab. Dann pipettiert man 3 ml der Szin-
tillator-Lösung zu, verschließt das Zählröhrchen und schüt-
telt kräftig. Anschließend wird die Aktivität in den so
vorbereiteten Zählgläschen gemessen.

Neben den Standard-Proben, A bis F, dem Leerwert (G) und
den zu untersuchenden Urinproben muß die Gesamt-Aktivität
gemessen werden. Die mit T1 und T2 gekennzeichneten Röhr-
chen werden mit 100 µl der Beta-2-Microglobulin¹²⁵J-Lösung
versetzt, sofort verschlossen und bei Seite gestellt.

Auswerten des Tests

1. Aus den Zählraten (CR) werden für jede Eichprobe die Prozentwerte (Y) der Radioaktivitätsbindung berechnet, wobei auf die mittlere Zählrate (MCR) der Leerprobe bezogen wird. Gegebenenfalls ist vorher der Nulleffekt von den Zählraten abzuziehen.

$$Y = \frac{\text{CR der Eichprobe}}{\text{MCR der Leerprobe}} \times 100$$

2. Die so für die Eichproben ermittelten Prozentwerte werden gegen den Logarithmus der Beta-2-Microglobulin-Konzentration auf ein linlog-Diagrammpapier* aufgetragen und die Eichkurve gezogen. Die sich ergebende Kurve soll in Form und Lage etwa der auf Seite 23 entsprechen. Sie dient so als Kontrolle für die richtige Funktion und Ausführung des Tests.
3. Wie für die Eichproben beschrieben, werden nun die Zählraten (CR) jeder unbekannten Probe auf die mittlere Zählrate (MCR) der Leerproben bezogen und die Prozentwerte (Y) ausgerechnet.
4. Die Beta-2-Microglobulin-Konzentration jeder unbekannten Probe wird direkt in $\mu\text{g/l}$ aus der Eichkurve abgegriffen und aus den Doppelbestimmungen der Mittelwert errechnet.
5. Ist die Probe vorverdünnt worden, dann ist dieser Wert noch mit dem Verdünnungsfaktor zu multiplizieren.

Das Verhältnis (K_0T) der Zählraten von Leerproben (MCR) zu der eingesetzten totalen Aktivität (T_1 und T_2) liegt normalerweise im Bereich von 8 bis 15 %.

*) erhältlich von Deutsche Pharmacia GmbH, Freiburg

Arbeitsprotokoll

Röhr- chen	CT ¹	CR ²	MCR ³	Röhrcheninhalt	CR ⁴ %
00000	001200	000065		Nulleffekt	
00001	001200	004627		96 µg/l	17,0
00002	"	004135			15,2
00003	"	006575		48 µg/l	24,2
4	"	007409			27,3
5	"	010758		24 µg/l	39,6
6	"	010185			37,5
7	"	014421		12 µg/l	53,1
8	"	014257			52,5
9	"	018678		6,0 µg/l	68,8
10	"	018432			67,9
11	"	022188		3,0 µg/l	81,7
12	"	021501			79,2
13	"	926995	027148	Leerprobe	100
14	"	027301			
15	"	017511		Probe 1	64,5
16	"	017159			63,2
17	"	008376		Probe 2	30,9
18	"	008458			31,2
usw.				usw.	
00049	"	203357	202437	Gesamtaktivität	
00050	"	201517			

¹CT = Zähldauer, in diesem Fall 2 Minuten

²CR = Zählraten des Gammazählers

³MCR = Mittlere Zählrate

⁴CR% = Zählraten in % der MCR der Leerprobe

$$K_{OT} = \frac{\text{MCR der Leerproben}}{\text{MCR der Gesamtaktivität}} = \frac{27148}{202437} = 13,4 \%$$

Meßbereich:

Die Eichkurve überdeckt den Bereich von 3 - 96 µg Beta-2-Microglobulin/l. Werden normale Urinproben wie empfohlen auf das Zehnfache vorverdünnt, dann resultiert ein Testbereich von 30 - 1000 µg/l. Entsprechend ergibt sich für die bei normalen Serumproben empfohlene Vorverdünnung auf das Zweihundertfache ein Testbereich von 0,6-20 mg/l. Konzentrationen außerhalb dieser Bereiche lassen sich nach geeigneter Vorverdünnung ebenfalls messen.

Analytische Zuverlässigkeit der Methode:

Nachstehende Variationskoeffizienten sind in Kontroll-Untersuchungen bei Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala/Sweden, ermittelt worden. Zu den Untersuchungen wurden 6 Produktions-Chargen in 12 gesonderten Testreihen eingesetzt, wobei jede Probe 5-fach bestimmt wurde:

Beispiel einer Eichkurve

	Mittel- wert	innerhalb der Serie	von Tag zu Tag	Variationskoeffizient Total
Urin	182 µg/l	5,0 %	8,2 %	9,6 %

Statistische Qualitätssicherung:

Für die laufende Qualitätskontrolle wird empfohlen, Phadebas-Referenzserum in jeder gesondert angesetzten Testserie zu benutzen. Das Phadebas-Referenzserum enthält Human-Beta-2-Microglobulin in bekannter Konzentration innerhalb des physiologischen Bereichs.

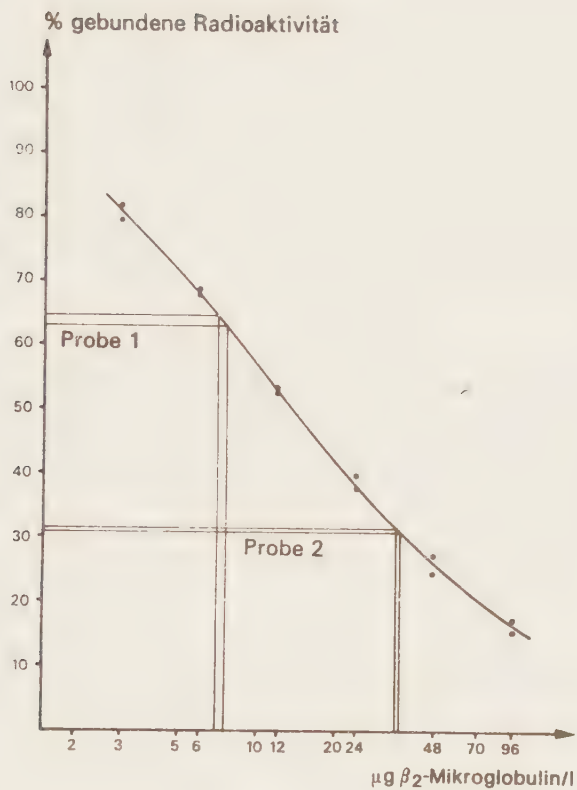


Abb. 4 Beispiel für eine Eichkurve

IV. BETA-2-MICROGLOBULINAUSSCHIEDUNG IM URIN

a) Gesunde Personen ohne Belastung

EVRIN und WIBELL untersuchten 1972 die Ausscheidung von Beta-2-Microglobulin bei 119 offenbar gesunden Menschen im Alter von 17 bis 76 Jahren mit Hilfe des Radioimmunoassays. Sie fanden eine mittlere Ausscheidung von etwa 75 µg/24 Std. Es zeigten sich keine großen Unterschiede zwischen der Ausscheidung bei Männern und Frauen und in den verschiedenen Altersstufen (siehe Tab. 2).

Tabelle 2: Die 24-Stunden-Urinausscheidung von Beta-2-Microglobulin ($\beta_2\mu$) und das Verhältnis Clearance zu Beta-2-Microglobulin und Creatinin in männlichen und weiblichen Personen verschiedenen Alters. Die Werte der einzelnen Personen sind aus zwei verschiedenen Proben ermittelt.

Geschlecht	Alter (Jahre)	Anzahl d. Probanden	$\beta_2\mu$ µg/24 h $\bar{X} \pm S.D.$	$C\beta_2\mu/C_{Cr}$ $\times 10^4$ $\bar{X} \pm S.D.$
Männer	17 - 36	19	60 $\pm$ 40	2,7 $\pm$ 2,0
Männer	37 - 56	20	75 $\pm$ 34	3,7 $\pm$ 1,7
Männer	57 - 76	19	90 $\pm$ 70	3,4 $\pm$ 3,0
$\bar{X}$ für Männer			75 $\pm$ 52	3,0 $\pm$ 2,3
Frauen	17 - 36	21	57 $\pm$ 25	2,9 $\pm$ 1,6
Frauen	37 - 56	20	99 $\pm$ 51	4,7 $\pm$ 2,0
Frauen	57 - 76	20	78 $\pm$ 80	4,0 $\pm$ 4,5
$\bar{X}$ für Frauen			78 $\pm$ 59	3,9 $\pm$ 3,1

Es zeigte sich bei diesen Untersuchungen, daß die gemessenen Spiegel vom pH-Wert des Urins abhingen in der Weise, daß oberhalb eines pH-Wertes von 5,5 das Beta-2-Microglobulin stabil war, während eine stärker saure Reaktion zu einer relativ schnellen Zerstörung des Moleküls führte, so daß eine Inkubation von 2 Stunden bei 37°C und pH von 4 zur weitgehenden Zerstörung des Moleküls ausreichten. Es würde also bei stark saurem Urin ein längerer Aufenthalt in der Blase ausreichen, um Beta-2-Microglobulin zu zerstören, und so fälschlicherweise niedrige Spiegel angezeigt. Der Abbau wird offenbar verursacht durch proteolytische Enzyme mit einem sauren pH-Optimum im Urin.

LISON und Mitarbeiter (1977) untersuchten in Wales bei nach zufälligen Kriterien ausgewählten Menschen aus einem Industriegebiet (114 Probanden) und einem ländlichen Gebiet (91 Probanden) die Urinausscheidung von Beta-2-Microglobulin mit dem Phadebas-Beta-2-Microtest. Der Grenzwert zum Pathologischen wurde mit 370 µg/l angegeben, nur zweimal fand sich eine darüber hinausgehende Microglobulinurie.

ZAINUDDIN, TOMCZAK und SZADKOWSKI untersuchten (1981) bei 20 gesunden Personen im Abstand von 7 Tagen die Beta-2-Microglobulinausscheidung im Urin. Es fand sich eine mittlere Ausscheidung von 112 bzw. 74 µg/Liter, der höchste gemessene Wert betrug 356 µg/Liter, auffallend war ein erheblicher Unterschied in der Ausscheidung an den beiden Mess-Tagen

a) Sport

ARIE und Mitarbeiter (1980) untersuchten die Urinausscheidung bei Leichtathleten nach einem 300-Meter-Lauf. Es zeigte sich eine Vermehrung der Ausscheidung des Beta-2-Microglobulins 30 bis 90 Minuten nach dem Lauf auf das 230-fache. Als Ursache der erhöhten Ausscheidung wurde eine Verminderung in der Rückabsorption des Proteins vermutet.

OGATA, YUNOKI und MIZUGAKI (1978) stellten bei Freiwilligen nach einem Marathonlauf eine Erhöhung der Beta-2-Microglobulinausscheidung im Urin fest. Das Maximum der Erhöhung wurde 30 Minuten nach Ende des Laufs beobachtet.

POORTMANS und VANCALCK (1978) untersuchten bei 15 gesunden freiwilligen Frauen im Alter von 19 bis 21 Jahren die Ausscheidung des Beta-2-Microglobulins nach einem, viele Muskelpartien betreffende Konditionstraining, das die Pulsfrequenz auf 150 bis 170/Min. ansteigen ließ. 15 und 45 Minuten nach Beendigung der Übung wurde Urin untersucht. Das Beta-2-Microglobulin stieg von 36 ± 6 ng/Min. auf 5.896 ± 2.316 ng/Min. nach 15 Minuten und fiel dann wieder auf 446 ± 137 ng 45 Minuten nach Beendigung der Übung. Es fand sich somit eine etwa 160-fache Ausscheidung des Beta-2-Microglobulins kurz nach der Übung. Als Ursache wurde eine erhöhte glomeruläre Durchlässigkeit und eine Verschlechterung der tubulären Reabsorptionsprozesse gesehen. Im Ergebnis besteht überhaupt bei der belastungsabhängigen Proteinurie im Proteinmuster ein deutlicher Unterschied zu normalen und pathologischen Proteinurien. Diese Ergebnisse werden bestätigt durch die Befunde von ISHIMOTO und Mitarbeitern (1981), die nach anstrengenden Übungen (Fußball oder Rugby) eine erhöhte Urinausscheidung von Beta-2-Microglobulin in 40 % der Probanden fanden.

c) Stress

WIDE und THOREN (1972) untersuchten die Ausscheidung verschiedener Proteine, u.a. Beta-2-Microglobulin, über 2 bis 3 Wochen bei 3 Patienten nach Magenresektion wegen Geschwürsleiden und einem Patienten nach Verkehrsunfall. Einer der Patienten hatte präoperativ bereits eine geringe Erhöhung der Beta-2-Microglobulin-Ausscheidung auf $481 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$. Der mittlere Spiegel betrug $136 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$ mit einem Bereich von 23 bis 475. Bei allen Patienten kam es

zu einem starken Anstieg auf einen mittleren Wert von 7.900 µg/24 Std. mit einem Bereich von 560 bis 21.000 µg/24 Std.. Diese Erhöhung hielt über 1 bis 3 Tage an. Die Ursache hierfür konnte nicht eindeutig geklärt werden, die Autoren nahmen als wahrscheinlichste Ursache eine verminderte Aktivität der tubulären Zellen an.

KARLSSON, ROXIN, VENCE und WIBELL (1978) bestimmten Beta-2-Microglobulin bei 15 Patienten einer kardiologischen Intensivstation, die an Herzinfarkt litten. Gegenüber einer normalen Kontrollgruppe, die eine Ausscheidung von 0,09 mg/l mit einem Streubereich von 0,01 bis 0,04 mg/l hatte, hatten die Infarktpatienten eine erhöhte Ausscheidung auf 0,36 mg/l (0,05 bis 2,5 mg/l) am 1. Tag, 0,13 mg/l (0,01 bis 2,3 mg/l) am 2. Tag und 0,12 (0,01 bis 0,19 mg/l) am 3. Tag. Bei 13 anderen Patienten mit Brustschmerzen, jedoch ohne die Diagnose Herzinfarkt fanden sich ebenfalls erhöhte Werte, so am 1. Tag 0,2 (0,01 bis 3,9) mg/l, am 2. Tag 0,1 (0,01 bis 1,4) mg/l und am 3. Tag 0,1 (0,01 bis 1,3 mg/l). Es fand sich also unter diesen Bedingungen eine geringe Erhöhung der Ausscheidung gegenüber normalen Personen. Die Ausscheidung war jedoch sehr viel geringer als bei 6 Patienten mit tubulärer Proteinurie nach Cadmiumvergiftung, die 96,12 mg/l (38,10 bis 242,2) ausschieden.

d) Medikamentöse Therapie

Eine Reihe von Pharmaka schädigt die Nieren. Mit der Ausscheidung von Beta-2-Microglobulin läßt sich eine Schädigung im Bereich des proximalen Tubulus nachweisen.

SCHENTAG und PLAUT (1980) untersuchten die Ausscheidung von Beta-2-Microglobulin bei 52 Patienten, die mit Aminoglykosiden behandelt wurden. Aminoglykoside sind relativ milde nierentoxische Substanzen und schädigen spezifisch den proximalen Tubulus. Von den 52 Patienten waren

29 Männer, 23 Frauen, ihr Alter betrug im Mittel 65 Jahre und sie wurden im Mittel 9,5 Tage mit Gentamicin (18), Tobramycin (27) und Amikacin (7) behandelt. Die Grundkrankheiten waren Pneumonie, Sepsis oder Infektionen anderer Ursache. Die Patienten erhielten zum Teil zusätzlich andere Antibiotika und Lasix.

Es gab 3 verschiedene Muster der Beta-2-Microglobulinausscheidung. 8 Patienten zeigten einen starken Anstieg der Ausscheidung auf über 50 mg/Tag mit Maximalwerten bis 120 mg. Bei 3 Patienten fiel die Ausscheidung auf Normalwerte zurück, als das Serumcreatinin anstieg, und somit die glomeruläre Filtration zurückging. Bei den anderen 5 normalisierte sich der Wert innerhalb von 10 Tagen nach der letzten Aminoglykosiddosis. Bei 21 Patienten kam es zu einem vorübergehenden Anstieg auf über 50 bis 70 mg/Tag und zu einer Normalisierung unter der laufenden Therapie. Bei den restlichen 23 Patienten kam es zu einer nur geringen Vermehrung der Beta-2-Microglobulinausscheidung und zu einer Normalisierung unter der laufenden Therapie. Diese Patienten waren mit den anderen Gruppen in ihren Diagnosen und in den Begleitkrankheiten und der Therapie vergleichbar.

Entsprechende Beobachtungen liegen auch von anderen Autoren vor. So berichtet DAVEY (1979) über eine bei mehreren Patienten nachweisbare Erhöhung der Beta-2-Microglobulinausscheidung bei Gentamicin und Amikacin-behandelten Patienten. Jedoch war dies nicht bei allen Behandelten nachweisbar und so schließt der Autor, daß das Beta-2-Microglobulin als Parameter für die Aminoglykosid-Toxizität für die Niere nicht ausreicht.

WEISE und Mitarbeiter (1979) fanden ebenfalls bei einer Reihe von Patienten eine Erhöhung des Beta-2-Microglobulins nach Therapie mit Cephalotin und Tobramycin, die ihr Maximum nach 3 bis 4 Tagen erreichte. Dies war jedoch nicht bei allen Patienten nachweisbar.

PEDERSEN und Mitarbeiter (1978) untersuchten bei 9 manisch-depressiven Patienten vor, während und nach der Behandlung mit Lithium den Urin auf Albumin, Beta-2-Microglobulin und freie Leichtketten; die gleichen Untersuchungen wurden bei 27 Patienten durchgeführt, die seit 3 Monaten bis zu 20 Jahren unter Therapie standen und bei 12 gesunden Kontrollpatienten. Lithium schädigt manchmal Nierenfunktion und -struktur. Bei den durchgeführten Untersuchungen konnte jedoch unter Lithiumtherapie keine Erhöhung der Beta-2-Microglobulinausscheidung gefunden werden, weder im Vergleich zu Kontrollen, noch bei Verlaufsuntersuchungen.

e) Unter verschiedenen experimentellen Bedingungen

MOGENSEN, VITTINGSHUS und SOLLING (1975) untersuchten die Ausscheidung von Beta-2-Microglobulin nach intravenöser Gabe von Arginin bei Gesunden. Hierzu injizierten sie 6 gesunden Männern 3, 6, 9 und 12 g Arginin und infundierten 60 g Arginin. Sie fanden neben einer deutlichen Erhöhung der Ausscheidung von Albumin und freien Leichtketten eine Zunahme der Ausscheidung des Beta-2-Microglobulins. Nach Injektion des Arginins kam es zu einem schnellen Anstieg der Ausscheidung des Beta-2-Microglobulins von einem Normalwert von 92 ng/Min. auf 2.971 ng/Min. nach 3 g, 9.231 ng/Min. nach 6 g, 16.390 ng/Min. nach 9 g und 25.707 ng/Min. nach 12 g Arginin. Der Mechanismus hierfür war nicht klar. Vermutet wurde eine kompetitive Hemmung des Beta-2-Microglobulintransportes in die Tubuluszelle (ein ähnlicher Mechanismus wird vermutet für die Ursache der Proteinurie unter Aminoglykosid-Therapie). Weitere Untersuchungen zeigten, daß auch Lysin einen Einfluß auf diesen Mechanismus hat, während Alanin und Harnstoff ohne Einfluß waren. Da bei Ratten eine Proteinurie durch eine Diät mit Kasein induziert werden kann, halten die Autoren

die Induktion einer Proteinurie durch ein Protein in der Nahrung, das relativ viel basische Aminosäuren enthält, für möglich.

PARVING, NOER und KEHLET (1977) fanden nach kurzfristiger Glucagon-Infusion bei 6 gesunden Männern einen geringen Anstieg der Beta-2-Microglobulinausscheidung um 32 %. Die Autoren vermuten, daß das Glucagon für die Nierenveränderungen, wie man sie bei schlecht eingestellten juvenilen Diabetikern findet, mitverantwortlich sein kann.

WIBELL und KARLSSON (1976) untersuchten die Ausscheidung von Beta-2-Microglobulin nach Induktion der Diurese durch reichliches Trinken von Wasser oder der intravenösen Gabe von Harnstoff, Kochsalz und Natriumkarbonat. Es fand sich mit einer Ausnahme kein wesentlicher Einfluß dieser Maßnahmen auf die Beta-2-Microglobulinausscheidung. Ein Proband zeigte nach schneller Gabe von Harnstofflösung Kopfschmerzen, Erbrechen, Venenspasmus und einen Abfall des systolischen Blutdrucks von 125 auf 105 mm Hg. Bei ihm fand sich eine Zunahme der Beta-2-Microglobulinausscheidung von 8 µg/Std. auf 14,1 µg/Std.. In der nächsten Sammelperiode von 50 Minuten hatte sich die Ausscheidung wieder normalisiert.

V. BETA-2-MICROGLOBULINAUSSCHIEDUNG IM URIN BEI NIEREN-
KRANKHEITEN (mit Ausnahme der Cadmium-Nephropathien

Wie bereits eingangs erwähnt bleiben Störungen im Bereich des Glomerulum ohne Einfluß auf die Ausscheidung des Beta-2-Microglobulins, da es glomerulär vollständig filtriert wird und erst im proximalen Tubulusbereich reabsorbiert und abgebaut wird. Alle Erkrankungen, die diesen proximalen Tubulusbereich miterfassen, können zu einer Erhöhung der Beta-2-Microglobulinausscheidung, die normalerweise 120 µg/24 Std. beträgt (PETERSON, EVRIN und BERGGARD, 1969) führen.

Es gibt eine Reihe von angeborenen Störungen der tubulären Funktion, bei denen die Beta-2-Microglobulinausscheidung untersucht wurde. Die Fall-Mitteilungen sind jedoch erstaunlich spärlich. PETERSON, EVRIN und BERGGARD (1969) fanden bei einem Patienten mit einer Zystinose eine Urinausscheidung des Beta-2-Microglobulins von 42 mg/24 Std., bei einem weiteren Patienten mit Laurence-Moon-Biedl-Syndrom 74 mg/24 Std. (Normalpersonen 0,08 bis 0,11 mg/24 Std.). Bei drei Patienten mit Wilson'scher Erkrankung betrug die Ausscheidung 5,12 bzw. 19,3 bzw. 14,6 mg/24 Std., bei einem Patienten mit Tyrosinämie 1,1 mg/24 Std., bei einer Patientin mit renaler tubulärer Azidose 22,1 mg/24 Std. und einem Patienten mit okulo-cerebro-renalem Syndrom 14,5 mg/24 Std.. Überraschenderweise fand sich auch bei einigen Patienten mit einer glomerulären Proteinurie eine geringfügige Erhöhung der Beta-2-Microglobulinausscheidung, die von Normalwerten bis 1,4, in einem Fall sogar 4,7 mg/24 Std. erreichte. In allen diesen Fällen war die Albuminausscheidung jedoch exzessiv erhöht, während sie bei Patienten mit tubulärer Proteinurie nur gering erhöht war.

Bei der Nephronophthisis (LINDSTEDT und LINDSTEDT, 1973) erwies sich die Beta-2-Microglobulinausscheidung als ein Frühzeichen und trat Jahre vor einem beobachteten Konzentrationsdefekt auf.

Bei der endemischen Balkannephritis (KJELLSTRÖM und LENKEI, 1977), einer seit etwa 20 Jahren bekannten Nephropathie, wurde schon vor Eintreten einer manifesten Niereninsuffizienz und einer signifikanten Proteinurie eine massiv erhöhte Beta-2-Microglobulinausscheidung im Urin festgestellt. Die Ätiologie dieser Krankheit ist unbekannt; es handelt sich um eine Erkrankung die mit einer hohen Inzidenz in einigen Gegenden des Balkans auftritt. Bei der Untersuchung von 294 Personen in einem entsprechenden Endemiegebiet fand sich bei 65 eine Erhöhung der Beta-2-Microglobulinausscheidung über den oberen Normwert wobei die Grenze zu den Normalpersonen nicht scharf gezogen werden konnte. Keiner der Patienten war manifest erkrankt. Die Autoren halten es für möglich, daß ein allgemein wirkendes Umweltgift für die Balkannephropathie verantwortlich sein könnte.

SCHARDIJN und Mitarbeiter (1979) überprüften die Eignung der Beta-2-Microglobulinausscheidung zur Differenzierung zwischen oberen und unteren Harnwegsinfekten. Die Ausscheidung bei 10 Patienten mit oberen Harnwegsinfekten betrug im Mittel 3,2 mg/24 Std. mit einer Schwankungsbreite von 0,62 bis 9,5 mg, bei den 14 Patienten mit unterem Harnwegsinfekt betrug die Ausscheidung zwischen 0,03 und 0,32 mg/24 Std.. Bei einer Kontrollgruppe von 24 Gesunden lag die Ausscheidung zwischen 0,03 und 0,36 mg/24 Std.. Die Messung der Beta-2-Microglobulinausscheidung erwies sich also als geeignetes Mittel um obere von unteren Harnwegsinfekten zu trennen.

TANIGUCHI und Mitarbeiter (1978) untersuchten die Beta-2-Microglobulinausscheidung im Urin von Schwermetall-exponierten Menschen (außer Cadmium) und bei Patienten mit renal-tubulärer Azidose. Sie bezogen ihre festgestellten Beta-2-Microglobulinmengen, gemessen μg , auf Creatinin gemessen g. Es ergab sich, daß bei Normalpatienten eine mittlere Ausscheidung von etwa 80 μg besteht, mit einem maximalen Bereich bis 500 μg pro g Creatinin, bei Quecksilber-exponierten lag der Wert nahe 1000 μg , bei Bleiexponierten nur geringfügig über der Normalbevölkerung.

SCHALLER und Mitarbeiter (1980) untersuchten 23 Arbeiter in einer chemischen Fabrik, die mit der Synthese organischer und anorganischer Quecksilberverbindungen beschäftigt waren. Im Mittel betrug die Exposition 8,4 Jahre, maximal bis zu 28 Jahren. Es fand sich bei 3 Personen, die zwischen 10 und 27 Jahren exponiert waren eine erhöhte Beta-2-Microglobulinausscheidungsrate. Bei 74 Arbeitern einer Bleischmelze, von denen 21 erheblich exponiert waren, und bei denen sich auch stark erhöhte Blutbleispiegel fanden, fand sich keine Erhöhung der Ausscheidung von Beta-2-Microglobulin.

IESATO und Mitarbeiter (1977) untersuchten 19 Patienten, die an der Minamata-Krankheit litten. Diese Krankheit trat im Bereich der Minamata-Bay auf, die durch die quecksilberhaltigen Abwässer einer Fabrik kontaminiert war. Die Patienten litten an verschiedenen neurologischen Störungen als Folge einer Vergiftung mit organisch gebundenem Quecksilber. Die Urinausscheidung von Beta-2-Microglobulin bewegte sich zwischen 0,039 und 1,2761 μg pro Milligramm Creatinin, sie war bei 80 % der Patienten über die Norm erhöht, der Wert lag zwischen denen der bei Patienten mit glomerulärer Proteinurie und denen, die bei tubulärer Proteinurie gefunden werden.

STOLTE und Mitarbeiter (1979) untersuchten u.a. Patienten mit interstitieller Nephritis und mit Schwangerschaftsglukosurie. Während 10 Normalpersonen eine Ausscheidung von $0,13 \pm 0,09$ mg/24 Std. hatten, wiesen die 16 Patientinnen mit Schwangerschaftsglukosurie eine Ausscheidung von $5,45 \pm 5,02$ mg/24 Std., Patienten mit einer tubulären Proteinurie bei interstitieller Nephritis eine solche von $34,8 \pm 37,7$ mg/24 Std. und 7 Patienten mit gemischter Proteinurie bei interstitieller Nephritis $6,5 \pm 8,9$ mg/24 Std. auf.

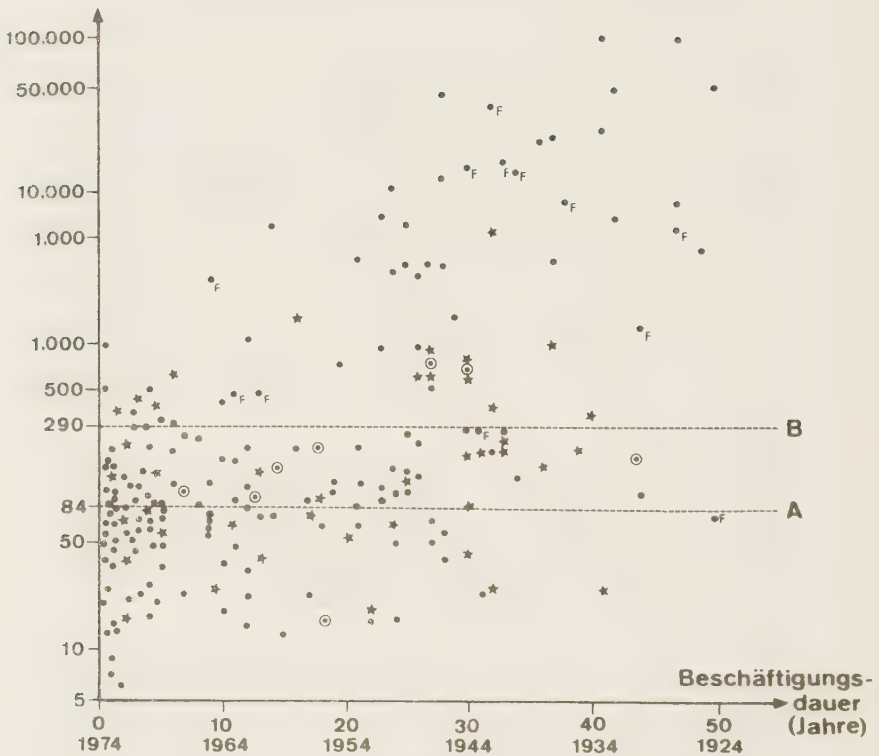
VI. BETA-2-MICROGLOBULINAUSSCHIEDUNG BEI GEWERBLICHER CADMIUM-EXPOSITION

1950 berichtete erstmals FRIBERG über eine Art von Proteinurie, die er als tubuläre Proteinurie charakterisierte und die er bei Arbeitern fand, die Cadmiumstaub ausgesetzt waren. 1964 berichtete BERGGARD erstmals über ein vorher nicht bekanntes niedermolekulares Protein, welches er aus dem Urin von chronisch Cadmium-Vergifteten isoliert hatte. 1968 berichteten er und seine Arbeitsgruppe ausführlicher über die Charakterisierung dieses Proteins, welches sie Beta-2-Microglobulin nannten. So ist die Geschichte des Beta-2-Microglobulins eng mit der Cadmiumvergiftung verbunden.

Da vermutet wurde, daß mit Hilfe des Beta-2-Microglobulins eine Überwachung Cadmiumexponierter Personen möglich sei, wurden in der Folge eine Reihe von Untersuchungen an Arbeitern in Cadmiumfabriken und an Personen aus Gegenden mit hoher Cadmiumbelastung durchgeführt.

KJELLSTRÖM, EVRIN und RAHNSTER (1977) untersuchten insgesamt 240 Männer und Frauen aus einer Batteriefabrik, die Cadmiumoxydstäuben ausgesetzt waren. Zum Vergleich dienten 87 nichtexponierte Männer. Die mittlere Ausscheidung des Beta-2-Microglobulin bei den Nichtexponierten betrug 84 µg/l. Bei den 240 Arbeitern und Arbeiterinnen aus der Cadmium verarbeitenden Fabrik zeigte sich eine zum Teil ausgeprägte Erhöhung der Beta-2-Microglobulinausscheidung im Urin, wobei sich insgesamt eine Zunahme der Ausscheidung mit steigender Arbeitszeit in der Fabrik ergab (siehe Abb. 5).

β_2 -Mikroglobulin
 $\mu\text{g/L}$ Urin
 korrigiert



• Gruppe Cd+F * Gruppe X ⊙ Gruppe O

Abb. 5 Die Beta-2-Mikroglobulinausscheidung im Urin als Funktion der Beschäftigungszeit und der Kontinuität der Exposition.

- Gruppe O nicht exponiert
- * Gruppe X 49 Personen, die nur intermittierend exponiert waren
- Gruppe Cd+ F kontinuierlich exponiert

Es zeigte sich somit eine deutliche Tendenz zur Erhöhung der Beta-2-Microglobulinausscheidung mit zunehmender Expositionszeit.

Besondere Betrachtung verdienen 9 Arbeiter aus Jugoslawien, die alle weniger als 6 Jahre beschäftigt waren. Zwei davon mit weniger als einem Jahr Exposition, hatten eine tubuläre Proteinurie. Die Autoren vermuteten, daß die erhöhte Ausscheidung einen Zusammenhang mit einer noch subklinischen Balkannephropathie haben könnte. Bei einem der Jugoslawen war nach einem halben Jahr die Ausscheidung normal, bei dem anderen persistierte die Beta-2-Microglobulinurie.

Raucher hatten eine höhere Rate an tubulären Schäden als Nichtraucher. Es wurde vermutet, daß die Verschmutzung der Zigarette durch die Hände der Arbeiter eine Erhöhung der Cadmiumaufnahme in den Körper bedingt.

Diese Untersuchung steht in Zusammenhang mit den Ergebnissen von FRIBERG, PISCATOR, NORDBERG und KJELLSTRÖM (1974) welche herausfanden, daß nach 10 Jahren beruflicher Exposition zu 25 mg Cadmium pro m^3 , empfindliche Personen genug Cadmium in der Nierenrinde angesammelt haben um eine entsprechende Schädigung, d.h. eine tubuläre Proteinurie zu entwickeln.

TSUCHIYA, IWA0, SUGITA und SAKUREI (1979) stellten bei 18 Cadmium-Arbeitern eine signifikante Korrelation zwischen der Cadmiumkonzentration im Blut und einem hohen Beta-2-Microglobulinspiegel im Serum fest. Bei 15 Arbeitern fanden sie darüberhinaus einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Serumspiegel des Beta-2-Microglobulins und einer erhöhten Ausscheidung.

Die Ergebnisse sind nur graphisch dargestellt. Die Autoren schließen daraus, daß bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Exposition durch einen eigenständigen Mechanis-

mus das Beta-2-Microglobulin im Serum und damit auch im Urin erhöht wird (ein Ergebnis, das in völligem Widerspruch zu anderen Untersuchungen steht).

SCHIELE (1978) berichtete über die Untersuchungen bei 81 beruflich Cadmium-exponierten Personen: 42 davon waren in einer Zink-Cadmium-Hütte beschäftigt. Die Expositionsdauer lag zwischen 1 Jahr und 30 Jahren, im Mittel betrug sie 14,5 Jahre. Die übrigen 39 arbeiteten in einer Nickel-Cadmium-Akkumulatorenfabrik. Die durchschnittliche Expositionszeit lag mit 1,3 Jahren wesentlich niedriger. Maximal waren diese Arbeiter 4 Jahre dem Cadmium ausgesetzt. Als Vergleichskollektiv untersuchten sie 30 Personen ohne berufliche Cadmiumexposition. Die Meßergebnisse wurden auf die Creatinin-Konzentration bezogen.

Bei nichtexponierten Personen fanden sie eine Konzentration des Beta-2-Microglobulin im Urin von 200 µg/g Creatinin. Bei den Arbeitern der Nickel-Cadmium-Batteriefabrik betrug die Beta-2-Microglobulinausscheidung 25-605 µg/g Creatinin, 6 % über der Norm, bei den Arbeitern der Zink-Cadmium-Hütte lagen diese Werte zwischen 25 und 1222 µg/g Creatinin und damit 14,5 % über der Norm.

Es fand sich eine Correlation zwischen der Expositionszeit und der Beta-2-Microglobulinausscheidung im Urin, der Korrelationskoeffizient betrug 0,42.

TANIGUCHI und Mitarbeiter (1979) untersuchten 29 Arbeiter einer Fabrik, die Cadmium-Batterien herstellte. Diese Untersucher nahmen als oberste Normgrenze 300 µg/g Creatinin an. Bei 44 Normalpersonen betrug der Mittelwert etwa 60, von den Cadmiumarbeitern hatten 11 eine Beta-2-Microglobulinausscheidung unter 300 µg/g Creatinin, 18 Arbeiter eine solche über 300 µg/g Creatinin.

SCHIELE, SCHALLER und VALENTIN (1983) berichteten über die Untersuchung von Arbeitern verschiedener Cadmium-verarbeitender Betriebe. Während bei 43 Nichtexponierten, die als Kontrolle dienten, nur bei 2 % eine Erhöhung des Beta-2-Microglobulins über 200 µg/g Creatinin gefunden wurde, fand sich dies bei 2,5 % von 39 Mitarbeitern einer Nickel-Cadmium-Batteriefabrik. Die mittlere Expositionszeit betrug 1,5 Jahre. Demgegenüber wiesen 12 % von 42 Arbeitern einer Zink-Cadmium-Schmelze mit einer mittleren Expositionszeit von 14,5 Jahren erhöhte Ausscheidungswerte auf. 16 % von 37 Arbeitern einer Fabrik die Cadmumpigmente herstellte, hatten ebenfalls eine erhöhte Ausscheidung bei einer mittleren Expositionszeit von 14,7 Jahren.

Da offensichtlich beim Großteil der Cadmium-exponierten Arbeiter ein tubulärer Schaden mit Beta-2-Microglobulinausscheidung auftritt, wurden auch Populationen der Umgebung von Cadmiumfabriken untersucht. KJELLSTRÖM und Mitarbeiter (1977) untersuchten 138 Bauersfrauen in einem Cadmium-exponierten Gebiet und zum Vergleich 40 Frauen der gleichen Altersgruppe aus einem nichtexponierten Gebiet. Die Cadmiumexposition bestand im Genuß von Cadmium-verseuchtem Flußwasser und von Cadmium-haltigen Reis. Die Cadmiumkonzentration im Urin war im Mittel 2 mal so hoch wie bei der Normalbevölkerung, auch die Cadmiumspiegel im Blut waren erhöht.

Die Urinausscheidung von Beta-2-Microglobulin bewegte sich in einem weiten Bereich bei den Normalpersonen zwischen 5 und 1000 µg/l Urin, bei den Cadmiumexponierten zwischen 5 und 100 000 µg/l Urin. In der exponierten Gruppe hatten 63 von 138 über der Norm liegende Werte. Es bestand eine Korrelation zwischen der Cadmiumausscheidung im Urin und der Beta-2-Microglobulinausscheidung. Des weiteren bestand eine Beziehung zur Expositionszeit. Menschen, die weniger

als 30 Jahre in dem Gebiet lebten, hatten im allgemeinen keine erhöhte Beta-2-Microglobulinausscheidung.

In einer weiteren Studie von KOJIMA und Mitarbeitern (1976) wurden 156 Bauern aus einer Cadmium-exponierten Gegend und 93 Bauern, die nicht exponiert waren, untersucht. Alle waren zwischen 50 und 69 Jahre alt. Als oberste Normgrenze für die Beta-2-Microglobulinausscheidung wurde 700 $\mu\text{g/l}$ angenommen, von den 93 Normalpersonen hatten 3,2 % eine erhöhte Ausscheidung, von den Exponierten 15 %.

SHIGEMATSU, MINOWA, YOSHIDA und MIYAMATO (1979) untersuchten ebenfalls die Urinausscheidung des Beta-2-Microglobulins in Cadmium-verschmutzten Gebieten. Während bei den Einwohnern der verseuchten Gebiete und der sauberen Gebiete keine signifikanten Differenzen in Bezug auf eine große Proteinurie gesehen wurden, war insbesondere bei den Älteren die Beta-2-Microglobulinausscheidung bei Exponierten deutlich erhöht gegenüber den Nichtexponierten.

CARRUTHERS und SMITH (1979) untersuchten 22 von 31 Bewohnern eines kleinen Dorfes, dessen Boden mit Cadmium verseucht war. Von den 14 Frauen hatten 2 eine erhöhte Urinausscheidung des Beta-2-Microglobulins über die als Norm angenommenen 50 μg pro mmol Creatinin (einmal 55, einmal 220). 5 der 17 Männer hatten eine erhöhte Ausscheidung (im einzelnen 58, 52, 52, 80, 60), die meisten der Untersuchten litten darüberhinaus an weiteren Krankheiten wie Hypertonie, arterieller Verschußkrankheit, Gicht, Hyperuricämie, sodaß die erhöhte Proteinausscheidung nicht unbedingt in vollem Umfang auf das Cadmium zurückgeführt werden kann.

Allerdings ist bei diesen Angaben über Nierenschäden, ausgelöst durch Cadmium in der Umwelt zu berücksichtigen, daß die Verhältnisse aus Japan und England sich nicht ohne

weiteres auf sonstige europäische Verhältnisse übertragen lassen.

SCHIELE, SCHALLER und VALENTIN (1983) berichten über die Untersuchung von Altenheimbewohnerinnen in verschiedenen Gebieten Deutschlands. Es wurden sowohl Gebiete mit hoher Cadmiumbelastung (Goslar und Nordenham), sowie zu Vergleichszwecken Untersuchungen in nicht belasteten Gebieten (Bamberg, Rein-Luftgebiete in Niedersachsen) durchgeführt. In Belastungsgebieten wurden 121 Personen, in Bamberg 16 und in den Rein-Luftgebieten 79 Frauen untersucht. Ein großer Prozentsatz litt an Lebensraum-unabhängigen Nephropathie-Ursachen wie Diabetes (24 - 26 %), Hypertonie (25 - 30 %) und tägliche Analgetikaeinnahme (6 - 17 %). Es zeigte sich eine Erhöhung der Beta-2-Microglobulinausscheidung über die Norm (über 300 µg/g Creatinin) von 26% in den Belastungsgebieten, 19 % in Bamberg und 11 % in Rein-Luftgebieten, eine Erhöhung sogar über 1000 µg/g Creatinin bei 12 % der Probanden in Belastungsgebieten, 6 % in Bamberg und 9 % in Rein-Luftgebieten. Betrachtet man isoliert die Überschreitung der Grenzwerte bei Personen mit über 50 Jahren Wohndauer im jeweiligen Gebiet, so ergibt sich nachfolgende Verteilung:

Tabelle 3: Häufigkeiten von Überschreitungen bestimmter Grenzwerte von Beta-2-Microglobulin bei Altenheimbewohnerinnen mit einer Wohndauer von über 50 Jahren in Gebieten mit wahrscheinlich unterschiedlicher ökologischer Cadmiumbelastung

	β_2 -MG 300 $\mu\text{g/g C}$	β_2 -MG 1000 $\mu\text{g/g C}$
Belastungs- gebiete (n = 32)	33 %	6 %
Bamberg (n = 7)	0 %	0 %
Rein-Luft- gebiete (n = 7)	29 %	14 %

VII. DISKUSSION

Cadmium ist ein ubiquitär vorkommendes Spurenelement, welches vor allem durch die zunehmende Industrialisierung und Verarbeitung cadmiumhaltiger Erze in die Umwelt gebracht wird. Seit 1950 sind Nierenschäden durch Cadmium bekannt. Es wurde in der Folge für eine ganze Reihe weiterer Krankheiten verantwortlich gemacht. Der Nierenschaden scheint jedoch im allgemeinen eines der ersten Symptome einer chronischen Cadmiumvergiftung zu sein. Mit der Isolierung des Beta-2-Microglobulins gelang es, ein Protein zu isolieren, welches bei der tubulären Proteinurie, der Art des Nierenschadens, die durch Cadmium verursacht wird, als eines der ersten Proteine ausgeschieden wird. Die Arbeitsgruppe um BERGGARD hat sich seit 1968 ausgiebig mit diesem Protein, seiner biologischen Bedeutung und seiner Ausscheidung unter normalen Bedingungen und bei Krankheiten beschäftigt. Seine Aminosäuresequenz wurde 1973 veröffentlicht. Eine biologische Bedeutung ist bis heute nicht bekannt. Die quantitative Bestimmung erfolgt durch einen Radioimmunoassay, welcher sich durch Genauigkeit und universelle Anwendbarkeit auszeichnet.

Wenn auch angenommen werden muß, daß die Beta-2-Microglobulinausscheidung im Urin bei Cadmium-exponierten Personen bereits einen irreversiblen Schaden anzeigt (KJELLSTRÖM und PISCATOR, 1979) so wird doch in vielen Arbeiten darauf hingewiesen, daß der Nachweis einer erhöhten Ausscheidung des Beta-2-Microglobulins im Urin ein frühes Kennzeichen einer Cadmiumnephropathie ist. Da es keine Möglichkeit gibt, einen Schaden noch früher zu erfassen, ist es trotzdem sinnvoll, die Ausscheidung zur Überwachung Cadmium-exponierter Personen zu messen.

Ziel der Arbeit war es, festzustellen, ob eine erhöhte Ausscheidung des Beta-2-Microglobulins ausreichend sicher

auf eine Cadmiumvergiftung hinweist oder ob es erhebliche Störfaktoren gibt.

Bei gesunden Normalpersonen finden sich zwar zum Teil erhebliche Schwankungen der Ausscheidung im Laufe der Zeit, eine über der oberen Grenze der Norm von etwa 300 µg/g Creatinin liegende Ausscheidung kommt jedoch praktisch nicht vor. Erhöhte Ausscheidungen werden bei zahlreichen anderen Zuständen gefunden. So fand sich bei Sport und körperlicher Belastung eine kurzfristige Erhöhung der Ausscheidung auf ein Vielfaches (160- bis 230-fach) der normalen Ausscheidung bei bis zu 40 % der untersuchten Personen. Diese erhöhte Ausscheidung war jedoch immer nur kurzfristig. Unter Stress, z.B. bei Herzinfarkt oder nach chirurgischen Eingriffen, fand sich ebenfalls eine vorübergehende deutliche Erhöhung, die jedoch nie das Ausmaß wie bei Cadmiumvergiftung erreichte. Unter experimentellen Bedingungen bzw. unter medikamentöser Therapie mit Aminoglykosiden, Cephalosporinen oder Lithium fand sich ebenfalls eine geringfügige Erhöhung der Beta-2-Microglobulinausscheidung.

Eine deutlich höhere Ausscheidung des Beta-2-Microglobulins findet sich erwartungsgemäß bei Nierenkrankheiten, die mit einer tubulären Proteinurie einhergehen, so z.B. der endemischen Balkannephritis, der Schwangerschafts-glukosurie oder bei angeborenen Erkrankungen wie dem Fanconi-Syndrom oder der Wilson'schen Erkrankung.

Darüberhinaus findet sich eine Erhöhung der Ausscheidung unter Schwermetall-Einwirkung insbesondere bei chronischer Quecksilbervergiftung.

Zur Ausscheidung bei beruflich Cadmium-exponierten Personen gibt es eine ganze Reihe von Untersuchungen, die bei sehr vielen der längerfristig Exponierten eine erheblich erhöhte Ausscheidung des Beta-2-Microglobulins fanden.

Besonders interessant sind die Ergebnisse von Untersuchungen der Bevölkerung in Cadmium-verseuchten Gebieten. Hier fand sich insbesondere in Japan infolge der Verseuchung des Wassers und damit auch des im Wasser gewachsenen Reis, eine hohe Anzahl von chronisch Cadmium-Vergifteten und damit auch ein hoher Anteil an Menschen mit erhöhter Beta-2-Microglobulinausscheidung. In einer neuen Untersuchung aus Deutschland zu dieser Frage, ergab sich keine wesentliche Gefährdung der Bevölkerung in mit Cadmium angereicherten Gebieten. Eine erhöhte Ausscheidung an Beta-2-Microglobulin fand sich nämlich auch bei Patienten in Kontrollgebieten. Als Ursache wurde hier eine hohe Rate an Nephropathie erzeugenden Krankheiten wie Hypertonie, Diabetes, Analgetika-Abusus und Harnwegsinfekten angenommen, sodaß sich aufgrund dieser Ergebnisse kein Anlaß zu einer größeren Besorgnis ergibt.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Cadmiumnephropathie ist das Resultat einer langjährigen Anreicherung von Cadmium in den Nieren. Diese wird durch die lange biologische Halbwertszeit von Cadmium im menschlichen Körper von 20 Jahren begünstigt.
2. Als kritische Konzentration, ab der erste Funktionsstörungen auftreten können, werden ca. 200 µg Cadmium/g Nierenrinde angesehen.
3. Als charakteristischer Befund gilt eine tubuläre Proteinurie. In diesem Zusammenhang hat die Bestimmung des Beta-2-Microglobulins im Urin Bedeutung erlangt. Wenn auch durch diese Bestimmung keine Frühdiagnose einer Cadmium-Nephropathie möglich ist, so erscheint es doch möglich, den Schaden zu einem sehr frühen Zeitpunkt festzustellen und durch entsprechende Maßnahmen ein weiteres Fortschreiten der Schäden zu verhindern.

Eine erhöhte Ausscheidung von Beta-2-Microglobulin erlaubt allerdings noch nicht die Diagnose "Cadmiumvergiftung", da eine Reihe von Zuständen wie schwere körperliche Arbeit oder andere Krankheiten ebenfalls zu einer erhöhten Beta-2-Microglobulinausscheidung führen können. Insbesondere bei Arbeitern aus den Balkanländern muß an eine sich entwickelnde endemische Balkannephritis gedacht werden. In jedem Fall aber sollte der Nachweis einer Erhöhung der Beta-2-Microglobulin-Ausscheidung die Ursache für weitere sorgfältige Untersuchungen bei dem betreffenden Patienten sein.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. ARIE J., IMOTO T., SOGO K., SAWADA Y.:
Fate of urinary β_2 -microglobulin in athletes during
a 300-meter dash.
Taishitsu Igaku Kenkyusho Hokoku (Japan) 31,6 (1980)
2. BERGGARD I., BEARN A.G.:
Isolation and properties of a low molecular weight
 β_2 -microglobulin.
J. Biol. Chem. 243,4095 (1968)
3. BERGGARD I., BJÖRCK L., CIGÉN R., LÖGBERG L.:
 β_2 -microglobulin.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 40,Suppl.154, 13 (1980)
4. CARRUTHERS M., SMITH B.:
Evidence of cadmium toxicity in a population living
in a zinc mining area.
Lancet 1, 845 (1979)
5. CUNNINGHAM B.A., WANG J.L. BERGGARD L.:
The complete amino acid sequence of β_2 -microglobulin.
Biochemistry 12,4811 (1977)
6. DAVEY P.G.:
Urinary β_2 -microglobulin and alanine amino peptidase
excretions in gentamicine treated patients and un-
treated controls.
Curr. Chemoth. Infect. Dis. 1, 620 (1980)

7. DEPIERRE A., KADOUCHE J., CHAMAGNE A.M., NAJEAN Y.:
Comparative study of carcinoembryonic antigen and β_2 -microglobulin. Methodological study and clinical interpretation.
Pathol. Biol. 26, 34 (1978)
8. EVRIN P.E., WIBELL L.:
The serum levels and urinary excretion of β_2 -microglobulin in apparently healthy subjects.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 29, 69 (1972)
9. EVRIN P.E., PETERSON P.A., WIDE L., BERGGARD I.:
Radioimmunoassay of β_2 -microglobulin in human biological fluids.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 28, 439 (1971)
10. FRIBERG L.:
Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning.
Acta med. Scand. 138, Suppl. 240, 1 (1950)
11. FRIBERG L., PISCATOR M., NORDBERG G.:
Cadmium in the environment.
Chemical Rubber Co., Cleveland Ohio, 1971
12. FRIBERG L., PISCATOR M., NORDBERG G., KJELLSTRÖM T.:
Cadmium in the environment.
Chemical Rubber Co., Cleveland Ohio, 1974
13. FRIBERG L., NORDBERG G.F., VOUK V.B.:
Handbook on the toxicology of metals.
Elsevier/North Holland Amsterdam, 1979

14. IESATO K., WAKASHIN M., WAKASHIN Y., TOJO S.:
Renal tubular dysfunction in Minamata disease.
Ann. Int. Med. 86, 731 (1977)
15. ISHIMOTO F., KODAMA K., NAOMI A.:
Change in urinary protein components of exercise
proteinuria in normal subjects.
Igaku no Ayumi 116, 895 (1981)
16. KARLSSON F.A., LENKEI R.:
Urinary excretion of albumin and β_2 -microglobulin in
a population from an area where Balkan nephropathy
is endemic.
Scand.J. clin. Lab. Invest. 37, 169 (1977)
17. KARLSSON F.A., ROXIN L.E., VENGE P., WIBELL L.:
Evaluation of urinary myoglobin assay test for
myocardial infarction.
Scand. J. clin.Lab. Invest. 37, 717 (1978)
18. KARLSSON F.A., WIBELL L., EVRIN P.E.:
 β_2 -microglobulin in clinical medicine.
Scand. J. clin.Lab. Invest. 40, Suppl 154, 27 (1980)
19. KJELLSTRÖM T., EVRIN P.E., RAHNSTER B.:
Dose-response analysis of cadmium induced tubular
proteinuria.
Environmental Research 13, 303 (1977)
20. KJELLSTRÖM T., PISCATOR M.:
 β_2 -microglobulin in cadmium nephrotoxicity.
Phadedoc 1 (1979)

21. KJELLSTRÖM I., SHIROISHI K., EVRIN P.E.:
Urinary β_2 -microglobulin excretion among people exposed to cadmium in the general environment.
Environmental Research 13, 318 (1977)
22. KOJIMA S., HAGA Y., KURIHARA T., YAMAWAKI T.:
A comparison between fecal cadmium and urinary β_2 -microglobulin, total protein, and cadmium among Japanese farmers.
Environmental Research 14, 436 (1977)
23. LINDSTEDT E., LINDSTEDT G.:
Tubular proteinuria early in Nephronophthisis.
Lancet 2, 1215 (1973)
24. LISON A.E., ASSCHER A.W., DAVIES M., HOPKINS M.,
FIFIELD R.F., ELWOOD P.C.:
Häufigkeit niedermolekularer Proteine im Urin.
Verh. Dtsch. Ges. Innere Med. 83, 1262 (1977)
25. MOGENSEN C.E., VITTINGHUS E., SØLLING K.:
Increased urinary excretion of albumin, light chains, and β_2 -microglobulin after intravenous arginine administration in normal man.
Lancet 2, 581 (1975)
26. MÖLLER H.:
Proteinurie und Harnsediment in Nierenkrankheiten.
Hrsg. G. Sarre!
Thieme-Verlag, Stuttgart 1976
27. OGATA M., YUNOKI E., MIZUGAKI J.:
Increase in the urinary β_2 -microglobulin after hard loading.
Ind. Health 16, 103 (1978)

28. PARVING H.H., NOER J., KEHLET H.:
The effect of short term glucagon infusion on kidney
function in normal man.
Diabetologia 13, 323 (1977)
29. PEDERSEN E.B., MOGENSEN C.E., SOLLING K., AMDISEN A.,
DARLING S.:
Urinary excretion of albumin β_2 microglobulin and
free light chains during lithium treatment.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 38, 269 (1978)
30. PETERSON P.A., EVRIN P.E., BERGGARD I.:
Differentiation of glomerular, tubular, and normal
Proteinuria: determinations of urinary excretion
of β_2 -microglobulin, albumin and total protein.
J. Clin. Invest. 48, 1189 (1969)
31. POORTMANS J.R., VANCALCK B.:
Renal glomerular and tubular impairment during
strenuous exercise in young women.
Europ. J. clin. Invest. 8, 175 (1978)
32. SCHALLER K.H.:
Der Einsatz der β_2 -Mikroglobulin-Bestimmung im Harn
zur arbeitsmedizinischen Überwachung Cadmium-expo-
nierter Personen.
Deutsche Pharmacia GmbH Freiburg (ohne Jahreszahl)
33. SCHALLER K.H., GONZALES J., THORAU J., SCHIELE R.:
Früherkennung von Nierenschäden bei beruflich gegen-
über Blei, Quecksilber und Cadmium exponierten
Personen.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B 171, 320 (1980)

34. SCHARDIJN G., SWAAK A.J.G., STATIUS VAN EPS L.W.,
KAGER J.C., PERSIJN J.P.:
Urinary β_2 -microglobulin in upper and lower urinary
tract infection.
Lancet 1, 805 (1979)
35. SCHENTAG J.:J., PLAUT M.E.:
Patterns of urinary β_2 -microglobulin excretion by
patients treated with aminoglycosides.
Kidney International 17, 654 (1980)
36. SCHIELE R.:
Die β_2 -Mikroglobulinurie als frühdiagnostisches Kriterium
einer Cadmium-Nephropathie in der Arbeitsmedizin.
Vortrag auf dem β_2 -Mikroglobulin-Symposium am 21.10.1978
in Erlangen
37. SCHIELE R., SCHALLER K.H., VALENTIN H.:
Nierenschäden bei beruflicher und usueller Cadmium-
exposition.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 12, 242 (1983)
38. SCHROEDER H., BALASSA J.J.:
Abnormal trace metals in man.
J. chron. Dis. 14, 236 (1961)
39. SHIGEMATSU, I., MINOWA M., YOSHIDA T., MIYAMOTO K.:
Recent results of health examinations on the general
population in cadmium-polluted and control areas
in Japan.
Environm. Health Perspectives 28, 205 (1979)
40. STOLTE, H., ALT J., SCHUREK H.-J.:
Experimentelle und klinische Untersuchungen zur
Differentialdiagnostik der Proteinurie.
Klin. Wschr. 57, 1069 (1979)

41. TANIGUCHI N., TANAKA M., KISHIHARA C., OHNO H., KONDO T., MATSUDA I., FUJINO T., HARADA M.:
Determination of carbonic anhydrase C and β_2 -microglobulin by radioimmunoassay in urine of heavy-metal-exposed subjects and patients with renal tubular acidosis.
Environmental Research 20, 154 (1979)
42. TSUCHIYA K., IWAO S., SUGITA M., SAKURAI H.:
Increased urinary β_2 -microglobulin in cadmium exposure: dose-effect relationship and biological significance of β_2 -microglobulin.
Environm. Health Perspectives 28, 147 (1979)
43. WEISE M., JAKES G., KELLER M., MONDOR A.W.:
Urinary Excretion of β_2 -microglobulin and other protein after application of cephalosporins aminoglycosides and their combination.
Curr. Chemoth. Infect. Dis. 1, 618 (1980)
44. WIBELL L., KARLSSON A.:
Urinary excretion of β_2 -microglobulin after the induction of a diuresis.
Nephron 17, 343 (1976)
45. WIDE L., THOREN L.:
Increased urinary clearance for albumin, β_2 -microglobulin, insulin and luteinizing following surgical or accidental trauma.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 30, 275 (1972)
46. ZAINUDDIN D., TOMCZAK S., SZADKOWSKI D.:
Radioimmunologische Bestimmung von β_2 -Mikroglobulin für arbeitsmedizinische Überwachungsuntersuchungen.
ASP 16, 62 (1981)

LEBENS LAUF

=====

Am 3. März 1945 wurde ich als Sohn des damaligen Majors und späteren Zahnarztes Dr.med.dent Erich Fellmann und seiner Frau Dr.med. Helga Fellmann,geb. Ketterer,in Bayrischzell geboren.Die Kindheit verbrachte ich zunächst bei meinen Großeltern in München,bis ich 1953 meinen Eltern nach Hamburg folgen konnte,die dort zwischenzeitlich ihre Praxen aufbauten.Nach der Schulzeit mit dem Abitur 1966 begann ich mein Medizinstudium im Sommersemester 1966 an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen,welches ich dann mit dem Staatsexamen im Februar 1972 erfolgreich abschloß.Famulaturen hatte ich zwischenzeitlich in Hamburg,Berlin und Erlangen abgeleistet.

Am 6. Juli 1973 habe ich meine Frau Claudia,geb. Lüders,geheiratet. Aus dieser Ehe gingen bisher zwei Töchter hervor.

Die Medizinalassistentenzeit begann ich dann im April 1972 in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Buchholz in der Nordheide, setzte sie in der Medizinischen Universitätsklinik in Erlangen im Januar 1973 fort und wurde dort nach erfolgter Approbation am 1. Juni 1973 Vollassistent.Am 1. September 1973 wurde ich zum Militärdienst eingezogen,verpflichtete mich auf zwei Jahre und konnte so meine chirurgische Facharztausbildung am Bundeswehr-Zentralkrankenhaus in Koblenz beginnen.Diese setzte ich seit dem 1. März 1976 bei Professor Dr.med. Ungeheuer am Nordwest-Krankenhaus in Frankfurt fort und wurde am 4. November 1981 zum Arzt für Chirurgie ernannt.

In dieser Zeit arbeitete ich wissenschaftlich-tierexperimentell mit an Untersuchungen über Anastomosennahttechniken am Ösophagus am Schwein und über Leberischämie-Versuche unter verschiedenen Bedingungen am Hund.

Ferner hielt ich Vorträge auf den deutschen Chirurgen-Kongressen in München 1981,1982 und in Berlin 1983 über Probleme der radiogenen Dickdarmstenosen,über Nahttechniken bei Gastroenterotomien und über Stich- und Schußverletzungen des Thorax.

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen